

Mnohem méně citlivé substráty P-glykoproteinu jsou rivaroxaban (11) a apixaban (12). Pro oba léky platí, že lékové interakce na podkladě enterální inhibice P-glykoproteinu jsou klinicky jen velmi omezeně významné (13, 14). To by ale nemuselo platit pro apixaban a inhibici jiného efluxního transportního systému BCRP (86).

Podobně jako byl zkoumán vliv inhibice nebo indukce CYP3A4 na relativní riziko vzniku lékové interakce, byl zkoumán také vliv inhibice nebo indukce P-glykoproteinu (8). U všech DOAC bylo zjištěno významné riziko vzniku lékové interakce při jejich souběžném podávání s inhibitory P-glykoproteinu, ze statistického hlediska nejvyšší v případě edoxabanu a dabigatran-etexilátu ($p < 0,001$). Také v případě hodnocení rizika souběžného podávání induktorů P-glykoproteinu byly výsledky ze statistického hlediska obdobné pro všechna DOAC, u žádného z nich nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Vysvětlením jsou rozdíly v transportu cestou P-glykoproteinu a BCRP jednotlivých přímých antikoagulancií, uvedené v tabulce 6. Všechny léky jsou substráty P-glykoproteinu, přičemž nejvyšší afinitu k transportu, a tím i nejvyšší hodnotu eflux ratio, mají edoxaban (10) a dabigatran-etexilát (9). Apixaban je *in vitro* nejcitlivějším substrátem BCRP s nejvyšší hodnotou eflux ratio (86) a je pravděpodobně transportován především cestou BCRP.

Lékové interakce založené na inhibici nebo indukcii P-glykoproteinu byly popsány v řadě studií u dabigatran-etexilátu (18) a u edoxabanu (19). Lékové interakce apixabanu založené na výhradní inhibici transportu cestou BCRP dosud nebyly popsány, ačkoliv je jejich výskyt velmi pravděpodobný, i když se zdá, že k lékové interakci může docházet zejména při exkreci apixabanu, nikoliv při jeho vstřebávání v tenkém střevě (14). Závěry, že by role BCRP mohla být v případě apixabanu zcela bez klinického významu (14), nejsou v souladu s výsledky studií *in vitro*, neboť efluxní poměr apixabanu cestou BCRP je téměř 5krát vyšší než cestou P-glykoproteinu (86). Navíc se ukazuje, že takové závěry nemusí být v souladu ani s výsledky klinických studií. Zatím byly provedeny dvě studie s inhibitory BCRP (a současně P-glykoproteinu) cyklosporinem a takrolimem. V první studii Bashir et al. (2018) (20), kterou měli Sodhi a spolupracovníci k dispozici, byl podáván cyklosporin v dávkách

100 mg 1krát denně po dobu 3 dnů, před zahájením podávání cyklosporinu a spolu s jeho poslední dávkou byla podána jednorázová dávka apixabanu ve výši 10 mg. Vlivem cyklosporinu došlo ke zvýšení plochy pod křivkou apixabanu o 19% (od snížení o 1% po zvýšení o 44% na 90% hladině spolehlivosti) a zvýšení jeho maximálních plazmatických koncentrací o 43% (12–83% na 90% hladině spolehlivosti). Ve druhé studii, kterou Sodhi a spolupracovníci k dispozici ještě mít nemohli, byli hodnoceni pacienti po transplantaci ledviny nebo plic (21), kteří užívali cyklosporin nebo takrolimus či jejich kombinaci a jako kontrola sloužili zdraví dobrovolníci bez imunosupresivní terapie nebo s jejím podáváním. Vlivem podávání cyklosporinu došlo u zdravých dobrovolníků ke zvýšení plochy pod křivkou apixabanu o 22%, avšak u pacientů po transplantaci užívajících cyklosporin ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kterým byl podán jak cyklosporin, tak i apixaban, došlo ke zvýšení plochy pod křivkou o 129% a ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kterým byl podán samotný apixaban, došlo ke zvýšení plochy pod křivkou dokonce o 180%. Podobně došlo u transplantovaných pacientů ke zvýšení maximálních plazmatických koncentrací o 44%, avšak u pacientů po transplantaci užívajících cyklosporin ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kterým byl podán samotný apixaban, došlo ke zvýšení plochy pod křivkou o 79% a ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kterým byl podán samotný apixaban, došlo ke zvýšení plochy pod křivkou o 156%.

Cyklosporin je *in vitro* mírně silnější inhibitor BCRP s IC_{50} 0,07 μ M (22) než P-glykoproteinu, u nějž IC_{50} činí 0,147 μ M (23). V případě takrolimu je tomu naopak a *in vitro* je

inhibice P-glykoproteinu takrolimem řádově silnější s IC_{50} 0,66 μ M (24) než inhibice BCRP, kde IC_{50} činí 6,0 μ M (25). Na lékové interakci apixaban-cyklosporin se tak s největší pravděpodobností podílí jak inhibice BCRP, tak i, když patrně v menší míře, inhibice P-glykoproteinu, přičemž důsledek lékové interakce je klinicky významný.

Souběžné podávání inhibitorů P-glykoproteinu může být spojeno se zvýšením expozice DOAC a se zvýšením rizika krvácení. Vedle řady výsledků klinických studií zaměřených na kvantifikaci změn farmakokinetických parametrů dabigatranu jsou dostupné i epidemiologické studie kvantifikující relativní riziko krvácení (26) v případě souběžného podávání inhibitorů či induktorů P-glykoproteinu (a CYP3A4). V této studii bylo sledováno 193 072 pacientů s fibrilací síní léčených DOAC, z nichž 46 194 (tj. 23,9%) souběžně užívalo inhibitor P-glykoproteinu a 2 903 (tj. 1,5%) souběžně užívalo induktor P-glykoproteinu. Souběžné podávání inhibitorů P-glykoproteinu bylo spojeno s 1,24násobným zvýšením rizika krvácení (1,18–1,30 na 95% hladině spolehlivosti) a s 1,07násobným zvýšením mortality ze všech příčin (1,02–1,11 na 95% hladině spolehlivosti). Významně zvýšené 1,27násobné riziko velkého krvácení bylo pozorováno u amiodaronu (1,21–1,34 na 95% hladině spolehlivosti), 1,28násobné u diltiazemu (1,13–1,46 na 95% hladině spolehlivosti), 1,36násobné u verapamilu (1,03–1,80 na 95% hladině spolehlivosti), 1,50násobné u tikagreloru (1,20–1,87 na 95% hladině spolehlivosti) a 1,55násobné u klarithromycinu (1,14–2,11 na 95% hladině spolehlivosti). Mezi pacienty léčenými apixabanem bylo riziko krvácení

Tab. 4. Relativní riziko vzniku farmakokinetické lékové interakce mezi DOAC a inhibitory či induktory P-glykoproteinu

| | rivaroxaban | | apixaban | | edoxaban | | dabigatran-etexilát | |
|-----------------------------------|-------------|-----------|----------|-------------|----------|-------------|---------------------|-------------|
| | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI | OR | 95% CI |
| inhibitory P-glykoproteinu | 2,14 | 1,17–3,91 | 2,05 | 1,17–3,59 | 4,87 | 2,17–10,93 | 4,87 | 2,17–10,93 |
| induktory P-glykoproteinu | 0,46 | 0,09–2,31 | 4,95 | 0,06–426,65 | 18,6 | 0,85–404,76 | 18,6 | 0,85–404,76 |

Tab. 5. Efluxní poměr DOAC na P-glykoproteinu (P-gp) a BCRP

| | P-gp eflux ratio | zdroj | BCRP eflux ratio | zdroj |
|----------------------------|------------------|-----------------------------|------------------|-------------------------|
| dabigatran-etexilát | 13,8 | Ishiguro et al., 2014 (9) | – | – |
| apixaban | 2,5 | Jacquerox et al., 2020 (12) | 12 | Zhang et al., 2013 (86) |
| edoxaban | 19,4 | Mikkaichi et al., 2014 (10) | – | – |
| rivaroxaban | 2,5 | Gnoth et al., 2011 (11) | 2,82 | Gong et al., 2013(13) |